

PENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)
14 février 2002 (14.02.02)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu
Aoyama & Partners
IMP Building
3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
JAPON

Applicant's or agent's file reference
662145

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP00/06496

International filing date (day/month/year)
22 septembre 2000 (22.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address
KURIBAYASHI, Daisuke
208, Laforet-Kawauchi
5-2, Kanaoka, Kawauchi-cho
Tokushima-shi, Tokushima 771-0125
Japan

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| State of Nationality JP | State of Residence JP |
| Telephone No. | |
| Facsimile No. | |
| Teleprinter No. | |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address
KURIBAYASHI, Daisuke
290, Sakai, Noguchi-cho
Kakogawa-shi, Hyogo 675-0015
Japan

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| State of Nationality JP | State of Residence JP |
| Telephone No. | |
| Facsimile No. | |
| Teleprinter No. | |

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

| | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> other: |

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Masashi HONDA

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PARENT COOPERATION TREATMENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

| | |
|--|--|
| Date of mailing: 05 April 2001 (05.04.01) | ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office |
| International application No.: PCT/JP00/06496 | Applicant's or agent's file reference: 662145 |
| International filing date: 22 September 2000 (22.09.00) | Priority date: 30 September 1999 (30.09.99) |
| Applicant: MUKAI, Tadashi et al | |

- 1. The designated Office is hereby notified of its election made:**

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
13 February 2001 (13.02.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was
 was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|--|
| <p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p> | <p>Authorized officer:</p> <p style="text-align: center;">J. Zahra</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p> |
|---|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

28
Translation

PATENT COOPERATION TRE
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|--|---|
| Applicant's or agent's file reference 662145 | FOR FURTHER ACTION | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
| International application No. PCT/JP00/06496 | International filing date (day/month/year) 22 September 2000 (22.09.00) | Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709, A61P 7/02, 9/08, C07D 401/12 | | |
| Applicant | OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED | |

| |
|---|
| 1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |
| 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets. |
| 3. This report contains indications relating to the following items: <ul style="list-style-type: none">I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the reportII <input type="checkbox"/> PriorityIII <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicabilityIV <input type="checkbox"/> Lack of unity of inventionV <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statementVI <input type="checkbox"/> Certain documents citedVII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international applicationVIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application |

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 13 February 2001 (13.02.01) | Date of completion of this report 27 February 2001 (27.02.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06496

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*



the international application as originally filed



the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____



the claims:

pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____



the drawings:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____



the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:



the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).



the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).



the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
- the claims, Nos. _____
- the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/06496**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-8 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-8 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-8 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

The following documents were cited in the international search report.

Document 1: EP, 648487, A1

Document 2: EP, 391518, A2

Document 3: WO, 98/16206, A1

Document 1 discloses an enteric coating agent containing hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, a plasticizer, and an anionic surfactant, but there is no disclosure of said coating agent as a coating agent soluble in the lower digestive tract, or of blending acid and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, which is soluble at a pH of approximately 7.

Document 2 discloses a feature wherein acid in the enteric coating layer of a sustained-release pharmaceutical preparation maintains a low pH for the enteric material, thereby improving sustained-release properties, but there is no disclosure pertaining to a coating agent soluble in the lower digestive tract.

Document 3 discloses a feature wherein an enteric polymer that dissolves at a pH of between 6.8 and 7.2 is used in a preparation for colonic delivery of a drug, but there is no disclosure of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate as said enteric polymer, or of blending

PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/JP 00/06496

a plasticizer, an acid, and an anionic surfactant in said enteric polymer coating layer.

Therefore, the inventions described in Claims 1 to 8 are novel and involve an inventive step relative to Documents 1 to 3.

The inventions described in Claims 1 to 8 are industrially applicable.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

16T

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕REC'D 09 FEB 2001
WIPO PCT

| | | |
|--|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 PCT-9902 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP99/06496 | 国際出願日 (日.月.年) 19.11.99 | 優先日 (日.月.年) 20.11.98 |
| 国際特許分類 (IPC) Int.Cl' C07D401/04, 14, 417/14, A61K31/454, 496, 5377, A61P43/00, 3/04, 7/12, 9/02, 25/04, 25/14, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30 | | |
| 出願人（氏名又は名称） 萬有製薬株式会社 | | |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I 国際予備審査報告の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

| | |
|---|---|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 16.06.00 | 国際予備審査報告を作成した日 24.01.01 |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

- | | | | |
|--------------------------|--------------------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 國際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-13 有
請求の範囲 無

進歩性 (I S)

請求の範囲 1-13 有
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-13 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : E P, 856514, A 1
文献2 : U S, 3989707, A

説明 :

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、請求の範囲1に記載された化合物、該化合物がノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害することは記載も示唆もされていないから、請求の範囲1-13に記載された発明は新規性・進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 16 MAR 2001

WIPO

PCT

| | | |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 662145 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPOO/06496 | 国際出願日 (日.月.年) 22.09.00 | 優先日 (日.月.年) 30.09.99 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. C17 A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709, A61P7/02, 9/08, C07D401/12 | | |
| 出願人（氏名又は名称） 大塚製薬株式会社 | | |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

- この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
- この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I 国際予備審査報告の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

| | |
|---|--|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 13.02.01 | 国際予備審査報告を作成した日 27.02.01 |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官（権限のある職員） 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 6247 |
| | 4C 9841 |

THIS PAGE BLANK (USPS10)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

出願時の国際出願書類

明細書 第 _____ ページ、
明細書 第 _____ ページ、
明細書 第 _____ ページ、
出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
出願時に提出されたもの
PCT19条の規定に基づき補正されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

図面 第 _____ ページ/図、
図面 第 _____ ページ/図、
図面 第 _____ ページ/図、
出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 國際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
 PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

明細書 第 _____ ページ
 請求の範囲 第 _____ 項
 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。(PCT規則70.2(c)) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPS),

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-8

有

請求の範囲

無

進歩性 (I S)

請求の範囲 1-8

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-8

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査報告において以下の文献が示された。

文献1 : E P, 648487, A1

文献2 : E P, 391518, A2

文献3 : WO, 98/16206, A1

文献1にはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、可塑剤、および陰イオン界面活性剤を含む腸溶性コーティング剤が記載されているが、該コーティング剤を消化管下部溶解性コーティング剤とする旨の記載はなされておらず、また、pH 7付近で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートや酸を配合することについても記載されていない。

文献2には徐放性医薬製剤において、腸溶性コーティング層内の酸は腸溶性材料を低pHに保持することにより徐放性を向上させる旨記載されているが、消化管下部溶解性コーティングに関する記載はなされていない。

文献3には大腸への薬物送達製剤において、pH 6.8からpH 7.2において溶解する腸溶性高分子を用いる旨記載されているが、該腸溶性高分子としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを用いる旨、および、該腸溶性高分子のコーティング層に可塑剤、酸、および陰イオン界面活性剤を配合する旨については記載されていない。

したがって、請求の範囲1-8に記載の発明は上記文献1-3に対して新規性及び進歩性を有する。

請求の範囲1-8に記載の発明は産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)



特許協力条約

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

| | | |
|--------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 662145 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPOO/06496 | 国際出願日 (日.月.年) 22.09.00 | 優先日 (日.月.年) 30.09.99 |
| 出願人(氏名又は名称) 大塚製薬株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に提出した書面による配列表が、出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は 出願人が提出したものと承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は 出願人が提出したものと承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第_____図とする。 出願人が示したとおりである. なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709,
A61P7/02, 9/08, C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709,
A61P7/02, 9/08, C07D401/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | E P, 648487, A1 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 19. 4月. 1995 (19. 04. 95) 全文 & J P, 7-109219, A | 1-8 |
| A | E P, 391518, A2 (KINAFORM TECHNOLOGY, INC.) 10. 10月. 1990 (10. 10. 90) 全文 & J P, 2-289512, A & U S, 5026559, A | 1-8 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

田村 聖子

印 4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | WO, 98/16206, A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 23. 4月. 1998 (23. 04. 98) 全文 &US, 5914132, A | 1-8 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709,
A61P7/02, 9/08, C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709,
A61P7/02, 9/08, C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1926-1992 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-1996 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-1992 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2000 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | EP, 648487, A1 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 19 April, 1995 (19.04.95), Full text & JP, 7-109219, A | 1-8 |
| A | EP, 391518, A2 (KINAFORM TECHNOLOGY, INC.), 10 October, 1990 (10.10.90), Full text & JP, 2-289512, A & US, 5026559, A | 1-8 |
| A | WO, 98/16206, A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY), 23 April, 1998 (23.04.98), Full text & US, 5914132, A | 1-8 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 December, 2000 (15.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl: A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709,
A61P7/02, 9/08, C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl: A61K47/38, 47/12, 47/14, 9/36, 31/4709,
A61P7/02, 9/08, C07D401/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
日本国公開実用新案公報 1971-1992
日本国登録実用新案公報 1994-1996
日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | E P, 648487, A1 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 19. 4月. 1995 (19. 04. 95) 全文 & J P, 7-109219, A | 1-8 |
| A | E P, 391518, A2 (KINAFORM TECHNOLOGY, INC.) 10. 10月. 1990 (10. 10. 90) 全文 & J P, 2-289512, A & U S, 5026559, A | 1-8 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|---|
| 国際調査を完了した日 15. 12. 00 | 国際調査報告の発送日 26.12.00 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 6247 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | WO, 98/16206, A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 23. 4月. 1998 (23. 04. 98) 全文 &US, 5914132, A | 1-8 |

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年4月5日 (05.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/23000 A1

(51) 国際特許分類: A61K 47/38, 47/12, 47/14, 9/36,
31/4709, A61P 7/02, 9/08, C07D 401/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06496

(22) 国際出願日: 2000年9月22日 (22.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/279147 1999年9月30日 (30.09.1999) JP
特願2000/76276 2000年3月17日 (17.03.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 向井正志 (MUKAI, Tadashi) [JP/JP]; 〒772-0001 徳島県鳴門市撫養町黒崎字磯崎88番地 Tokushima (JP). 栗林大輔 (KURIBAYASHI, Daisuke) [JP/JP]; 〒771-0125 徳島県徳島市川内町金岡5-2 ラフォーレ川内208 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 青山 蔦, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMP

ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): JP, US.

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: COATING PREPARATIONS SOLUBLE IN LOWER DIGESTIVE TRACT

(54) 発明の名称: 消化管下部溶解性コーティング剤

(57) Abstract: Coating dispersions soluble in the lower digestive tract which are prepared by blending hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) soluble at around pH 7 with a conventional plasticizer and an anionic surfactant and further adding an acid thereto, wherein the HPMCAS has an average particle diameter of 10 μm or less and dispersed at a concentration of from 2 to 20% by weight, and the acid is used in an amount of 1 to 10 parts by weight per 100 parts by weight of HPMCAS; and sustained release coated preparations capable of releasing drugs in the large intestine (i.e., the lower digestive tract) too which are prepared by coating drug-containing solid preparations such as granular cores with the above coating dispersions.

(57) 要約:

pH 7の付近で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) に通常の可塑剤、陰イオン界面活性剤を配合し、さらに酸を加えてなるコーティング剤分散液において、HPMCASが平均粒子径10 μm以下を有すものが選ばれかつ、2~20重量%の濃度で分散され、さらに酸を HPMCAS 100 重量部に対して 1~10 重量部配合してなる消化管下部溶解性コーティング剤分散液、および該コーティング剤分散液を用いて核顆粒等の薬物含有固形製剤を被覆してなる消化管下部の大腸においても薬物を放出し得る持続放出性コーティング剤を提供する。

WO 01/23000 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明細書

消化管下部溶解性コーティング製剤

5

技術分野

本発明は、消化管下部での薬物の放出を促進するための消化管下部溶解性コーティング製剤、さらに詳しくは、薬物を含有する核顆粒などの表面に塗布して消化管下部溶解性コーティング製剤を製造するためのコーティング基剤分散液、ならびに該消化管下部溶解性コーティング剤分散液を用いて薬物を含有する核顆粒を被覆した大腸デリバリーコーティング顆粒に関するものである。

10

背景技術

近年腸溶性コーティング基剤による徐放性製剤の開発が盛んに行われているが、これらの製剤では小腸を通過する時点で薬物はほとんど放出されてしまう。一方、薬物によっては、小腸での放出に加えて大腸でも放出され、長時間作用が持続する製剤が望まれる。しかしながら、医薬製剤を経口投与すれば、強い酸性域にある胃を通り、腸内では中性からアルカリ性域に変わるなど大腸に達するまでには種々の pH 域を通ることとなる。したがって、このような pH の種々変動する消化管内を通過して消化管下部の大腸まで薬剤を到達せしめることが大きな課題となっている。特に 1 日 1 回投与を目的として大腸部位での放出部を含む製剤や大腸デリバリーを目的とした製剤では pH が 7 付近に上昇する回腸部を通過する時にコーティング基剤が直ちに溶解することなく薬剤を保持している必要がある。

15

20

また、製剤をヒトに経口投与した後の大腸到達時間は 4 から 6 時間程度と言われており、1 日 1 回投与を目的とした徐放性製剤では、大腸に到達してもなお薬物を徐々に溶出させないと 24 時間までの十分な血中薬物濃度の持続は得られず、目的とする治療効果が充分発揮されない恐れがある。言い換えれば、かかる医薬製剤では確実に大腸に到達し、その後に大腸部において十分に薬物を放出せしめる必要がある。

25

従来より知られている腸溶性コーティング基剤の大部分は溶解する pH が 7 より低い物であり、pH が 7 付近で溶解する腸溶性コーティング基剤としては、ア

クリル系コーティング基剤のメタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー（レーム社製・オイドラギットS）およびセルロース系コーティング基剤のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（信越化学工業製 A QOAT AS-HF）が挙げられる。これらの腸溶性コーティング基剤は有機溶媒に溶解したり、水分散液の状態でコーティング処理に供される。近年は有機溶媒の使用が環境問題から規制される方向にあり、コーティング処理は水分散液などの水系で行う方法が普及しつつある。

特公昭60-43334号公報にはアクリル系コーティング基剤の乳化液が記載されている。しかし、このようなアクリル系コーティング基剤乳化液を用いてコーティングをほどこすと、腸溶性コーティング皮膜中に重合開始剤、連鎖移動剤、未反応のモノマーなどが不純物として混入し、医薬品としての安全性に不安を残して好ましくない。

特公昭56-12614号公報には平均粒子径100μm以下のセルロース系コーティング基剤と可塑剤を用いる水分散液が記載されている。しかし、このような水分散液は温度に対する安定性が悪く、コーティング基剤の凝集が起り沈殿が生じる欠点がある。

特開平7-109219号公報には平均粒子径10μm以下の腸溶性コーティング基剤、可塑剤および陰イオン界面活性剤を含む腸溶性コーティング剤分散液は、温度変化があってもコーティング基剤が凝集することなく長期間安定に均一に分散することが記載されている。しかしながら、用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（HPMCAS）の溶解pHは高い物で約7であり、またその溶解pHにも幅があるためコーティングを施した製剤をヒトに経口投与した場合、小腸域で溶解し、薬物が放出されてしまう。

特開平2-289512号公報には腸溶性コーティング顆粒の核顆粒に有機酸を多量（核顆粒重量の30～50%）に配合してpH上昇後の耐アルカリ性を目指した製剤が記載されている。しかし、このような製剤について、ニカネン（Nykanen）らは核顆粒中に多量の有機酸を添加してもHPMCASコーティング腸溶性顆粒の薬物溶出がIn vivoで徐放化せず、酸を添加しなかった顆粒と同様のイブプロフェン血中濃度推移を示したことを報告している。

(International journal of pharmaceutics , vol. 184, pp. 251-261, 1999)。

発明の開示

本発明は、経口投与用製剤において、経口投与後消化管下部の大腸においてもなお薬物の放出が行なわれるようなコーティング製剤を提供することを目的とし、かかる目的を達成するために有用な、pHが7付近に上昇する回腸部を通過する時にコーティング基剤が直ちに溶解することのない消化管下部溶解性コーティング剤分散液を提供する。本発明は、また、かかる消化管下部溶解性コーティング剤分散液を用いて、薬物含有核顆粒をコーティングすることにより、大腸に到達し更には到達後大腸部において十分に薬物を溶出できる大腸デリバリーコーティング顆粒を提供するものである。

すなわち、本発明は、コーティング基剤としてpH7付近で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)を用い、これに常法により可塑剤および陰イオン界面活性剤を配合すると共にさらに酸を配合した消化管下部溶解性コーティング剤分散液を提供するものであり、その際用いられるHPMCASが10μm以下の平均粒子径を有し、濃度2～20重量%で水中に分散されており、かつ酸がHPMCASの100重量部に対して1～10重量部配合されることを特徴とする。

本発明はまた薬物を含有する核顆粒を、上記消化管下部溶解性コーティング剤分散液で被覆することにより、薬物が大腸域においても溶出される大腸デリバリーコーティング顆粒を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の実施例3～8の消化管下部溶解性コーティング製剤であるコーティング顆粒および比較例1～2のコーティング顆粒についてpH6.5における薬物の溶出挙動を示すグラフである。

図2は、本発明の実施例12のコーティング顆粒および比較例3のコーティング顆粒についてpH6.5における薬物の溶出挙動を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用されるpH7付近で溶解するHPMCASとしては、例えば、市販のAQOAT AS-HF(信越化学工業社製)が挙げられるが、これに限定

されるものではない。

酸としては、例えば、クエン酸、アスコルビン酸、アジピン酸、エチレンジアミン四酢酸、乳酸、コハク酸などの有機酸、リン酸、高分子酸および酸性イオン交換樹脂などが挙げられる。これらは単独でまたは2種以上を組み合わせて使用することができる。好ましい酸は有機酸であり、特に好ましくはクエン酸である。

可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチルまたはトリアセチンなどが挙げられる。これらは単独でまたは2種以上を組み合わせて使用することができる。好ましくはクエン酸トリエチルである。

陰イオン界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジュウムスルホサクシネットなどのアルキル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムなどの脂肪酸ナトリウム、ソルビン酸カリウムなどの脂肪酸カリウムなどが挙げられる。これらは単独でまたは2種以上組み合わせて使用することができる。好ましくはアルキル硫酸ナトリウムであり、特に好ましくはラウリル硫酸ナトリウムである。

また顆粒へのコーティングの場合は、コーティング中の顆粒同士の凝集を防止するためにタルク等を添加するのが効果的である。

本発明の消化管下部溶解性コーティング剤分散液は、常法により調製したコーティング剤分散液に酸を添加することで容易に調製できる。

pH 7付近で溶解するHPMCASは、消化管下部溶解性コーティング剤分散液全体中で2～20重量%、好ましくは5～15重量%で用いられる。HPMCASの濃度が上記範囲より低いとコーティング処理に長時間を要するようになり、他方濃度が高過ぎると、コーティング剤の保存中またはコーティング処理中に、温度が上がった場合にコーティング基剤が凝集しやすくなり好ましくない。

酸の添加量はHPMCASの100重量部に対し1～10重量部、好ましくは2～5重量部である。酸の添加量が少ないと製剤が消化管下部に達するまでにコーティング層が溶解し、大腸での薬物放出が充分に達せられず、いわゆる、ラグタイムの延長が少なくなる。一方、酸の添加量が多すぎると、コーティング基剤が凝集しやすくなったり、またコーティング後の皮膜の安定性をそこなうため好ましくない。

可塑剤の添加量はHPMCASの100重量部に対し10～50重量部、好ましくは30～50重量部である。

陰イオン界面活性剤の添加量はHPMCASの100重量部に対し0.5～10重量部、好ましくは1～5重量部である。

5 本発明の消化管下部溶解性コーティング剤分散液には必要に応じて凝集防止剤（タルクなど）、着色料（色素など）、香味矯臭剤（ソーマチンなど）などを加えてよい。

10 本発明の大腸デリバリーコーティング顆粒の調製には、薬物を含有する核顆粒を消化管下部溶解性コーティング剤分散液を用いて、従来知られているコーティング方法により被覆すればよい。

このコーティングを行なうには、通常、薬物含有核顆粒に上記消化管下部溶解性コーティング剤分散液を噴霧し、常法によりコーティング装置で処理すればよい。その薬物含有核顆粒に分散液を噴霧するには、エアースプレー、エアーレススプレーなどいずれのスプレー装置も用いられる。なお、着色剤等の固形分などが沈降する恐れがある場合には、噴霧は分散液を攪拌しながら行うとよい。またコーティング装置としては、例えばパンコーティング装置、ドラムタイプコーティング装置、流動コーティング装置、攪拌流動コーティング装置などが用いられる。

20 消化管下部溶解性コーティング剤分散液の使用量はコーティング皮膜の厚みが30～150μm、好ましくは50～150μmとなる程度に選択するのがよい。

pH7付近で溶解するHPMCASに換算したコーティング量は、薬物を含有する核顆粒の100重量部に対し20～200重量部、好ましくは30～100重量部である。

25 薬物を含有する核顆粒は、その薬物および製剤担体などに特別な制限はない。場合によっては薬物単独でもよく、場合によっては核顆粒内にも酸が含まれてもよい。

本発明の大腸デリバリーコーティング顆粒は、通常の顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの剤形で医薬製剤として用いることができ、必要に応じて薬物の溶出速度が異なる顆粒あるいは錠剤と同時に配合することもできる。これらの医薬製剤は

常法により調製される。

なお、本発明の消化管下部溶解性コーティング剤分散液は上記薬物含有核顆粒に限らず、他の、薬物を含有する丸剤、錠剤あるいはカプセル剤などの固形薬剤に消化管下部溶解性コーティング皮膜を付与する際にも使用される。

つぎに実施例を挙げて、本発明の消化管下部溶解性コーティング剤分散液ならび該コーティング剤分散液で被覆した大腸デリバリーコーティング顆粒をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限られるものではない。

実施例 1

精製水 2588.4 g にクエン酸トリエチル (84 g、2.8%)、ラウリル硫酸ナトリウム (6.3 g、0.21%) およびクエン酸 (6.3 g、0.21%) を溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート (商品名: AQOAT AS-HF、信越化学工業製) (210 g、7.0%) およびタルク (105 g、3.5%) を分散してコーティング剤分散液を調製する。

別に、平均粒子径約 2 μm のシロスタゾールジェットミル粉碎原末 400 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (商品名: AQOAT AS-LF、信越化学工業製) 160 g、結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース 40 g および分散剤および/または溶解改善剤としてラウリル硫酸ナトリウム 40 g を、ニーダー (岡田精工社製 NSK-150) に投入して混合後、塩化ナトリウム 20 g、クエン酸 20 g およびポリソルベート 80 を 20 g 含む適量の水溶液を加えて練合物を得る。加水粉体を取り出し、0.8 mm 穴のドームダイを装着した押し出し造粒機 (不二パウダル社製ドームグラン DG-L1) により押し出し造粒後、球形整粒機 (不二パウダル社製マルメライザー QJ-400) により球形整粒する。得られた顆粒を乾燥し、710~1000 μm を取ってコーティング用核顆粒とする。

このコーティング用核顆粒 600 g を攪拌流動コーティング機 (不二パウダル社製ニューマルメライザー NQ-160) に入れ、これに上記で調製したコーティング剤分散液 2570 g を噴霧し、乾燥してコーティング顆粒を得る。このコーティング顆粒約 280 mg はシロスタゾール約 100 mg を含有する。

参考例 1

別に、平均粒子径約 $2\text{ }\mu\text{m}$ のシロスタゾールジェットミル粉碎原末100g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース75g、乳糖195gおよびマンニトール30gを混合後、精製水110gを添加しながら造粒、乾燥し、外層部打錠用顆粒を得る。この外層部打錠用顆粒400mgはシロスタゾール100mgを含有する。

前記実施例1で得られたコーティング顆粒約280mgと上記外層部打錠用顆粒400mgおよびステアリン酸マグネシウム4mgを混合し、直径11mmの杵臼を用い打錠してシロスタゾールとして200mg/錠を含有する顆粒含有徐放錠を得る。

実施例 2

精製水5215gにクエン酸トリエチル160g、ラウリル硫酸ナトリウム12g、クエン酸13gを溶解し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(AQOAT AS-HF)400gおよびタルク200gを分散してコーティング剤分散液を調整する。

別に、平均粒子径約 $2\text{ }\mu\text{m}$ のシロスタゾールジェットミル粉碎原末150gにヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(AQOAT AS-LF、信越化学工業製)60g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(メトローズ90SH400、信越化学工業製)15gおよびラウリル硫酸ナトリウム12.5gを量り取り混合する。この混合粉をニーダーに入れて混合しながら、溶液とした塩化ナトリウム、クエン酸およびポリソルベート80の各々7.5g量を添加し、更に精製水を加えて適度な練合物を得る。これを0.8mm穴のドームダイを装着した押出し造粒機により押出し造粒後、球形整粒機により球形整粒する。同操作を6回行い、得られた顆粒を乾燥し、 $710\text{ }\mu\text{m}\sim 1000\text{ }\mu\text{m}$ を取ってコーティング用核顆粒とする。核顆粒260mg中にシロスタゾール150mgを含有する。

このコーティング用核顆粒1040gを取り、攪拌流動コーティング機を用いて上記コーティング剤分散液4800~5300gを噴霧してコーティング顆粒を得る。この時、シロスタゾール150mg量が417mgとなる時点でのコーテ

イングを停止し、加熱して乾燥して徐放性コーティング顆粒を得る。

参考例 2

別に平均粒子径約 $2\text{ }\mu\text{m}$ のシロスタゾールジェットミル粉碎原末500gに結晶セルロース100g、トウモロコシデンプン100g、カルメロースカルシウム50gおよびヒドロキシプロピルセルロース15gを量り取り混合後、ニーダーに入れ精製水を結合液として適量を添加して連合造粒する。流動乾燥後、整粒した後、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム5gを加え、直径6.5mmの杵臼を用いて打錠し、シロスタゾール50mg相当量として1錠77mgの速放性錠剤を得る。

上記実施例2で得た徐放性コーティング顆粒のシロスタゾール150mg量と速放性錠剤のシロスタゾール50mg量である1錠をカプセルに充填し、徐放性カプセル剤を得る。

実施例3～8および比較例1～2

コーティング用核顆粒の調製：

押し出し造粒機ドームグランDG-L1(不二パウダル社製)に $\phi 0.8\text{ mm}$ のドームダイを装着し、表1に示す処方にしたがって実施例1と同様にして調製した練合物を押し出し造粒して得られる造粒物を球形整粒機マルメライザーQJ-400(不二パウダル社製)で球形整粒して乾燥後、 $710\text{ }\mu\text{m}$ から $1000\text{ }\mu\text{m}$ を整粒してとり、コーティング用核顆粒を得る。

表1

| 原料名 | 配合量 |
|------------------|--------|
| シロスタゾール | 100 mg |
| 結晶セルロース*1 | 40 mg |
| カルメロースカルシウム*2 | 40 mg |
| ラウリル硫酸ナトリウム*3 | 10 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース*4 | 5 mg |
| ポリソルベート80*5 | 5 mg |
| 合計 | 200 mg |

- * 1 : 商品名 アビセルPH301 (旭化成製)
- * 2 : 商品名 ECG505 (五徳薬品製)
- * 3 : 商品名 ニッコールSLS (ニッコーケミカルズ製)
- * 4 : 商品名 HPC-SL (日本曹達製)
- 5 * 5 : 商品名 TO-10M (ニッコーケミカルズ製)

なお、以降の実施例においても同一商品を使用する。

コーティング剤分散液の調製 :

下記表2に記載の処方にしたがって、実施例1または実施例2と同様にして、消化管下部溶解性コーティング剤分散液を調製する。

10

表2

| 原料名 | 比較例1 | 実施例3～4 | 実施例5～6 | 実施例7～8 |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット | 7.00% | 7.00% | 7.00% | 7.00% |
| クエン酸トリエチル | 3.50% | 3.50% | 3.50% | 3.50% |
| タルク | 3.50% | 3.50% | 3.50% | 3.50% |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 0.07% | 0.07% | 0.07% | 0.07% |
| クエン酸 | ----- | 0.07% | 0.21% | 0.35% |
| 精製水 | 85.93% | 85.86% | 85.72% | 85.58% |
| 合計 | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

コーティング顆粒の調製 :

上記調製されたコーティング核顆粒および消化管下部溶解性コーティング剤分散液を用いて各々下記のようにしてコーティング顆粒製剤を調製する。

なお、コーティングには、攪拌流動コーティング装置(ニューマルメライザーNQ-160 不二パウダル社製)を用い、サイドスプレーにてコーティング剤分散液を噴霧して顆粒コーティングを行う。核顆粒仕込み量300gに対してHPMCASとして所望のコーティング量となるよう下記表3に示すコーティング条件でコーティングを行う。

15

表 3

| | | | |
|------|--------------|------------|-------------------------|
| 給気温度 | 70 ℃ | 排気温度 | 35 ~ 40℃ |
| 品温 | 30 ~ 35℃ | 風量 | 1.0 m ³ /min |
| 送液速度 | 10 ~ 20g/min | コーティング板回転数 | 100 ~ 300rpm |

比較例 1

前記表 2 中の比較例 1 の処方からなるコーティング剤分散液を前記コーティング用核顆粒に対して HPMCAS として重量が 53 % までコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

5

比較例 2

比較例 1 と同様に操作して HPMCAS が核顆粒に対して 75 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

実施例 3

前記表 2 中の実施例 3 ~ 4 の処方からなるコーティング剤分散液を用い、前記コーティング条件にしたがって HPMCAS がコーティング用核顆粒に対して 40 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

10

実施例 4

上記実施例 3 と同じコーティング剤分散液を用い、前記コーティング条件にしたがって HPMCAS がコーティング用核顆粒に対して 60 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

15

実施例 5

前記表 2 中の実施例 5 ~ 6 の処方からなるコーティング剤分散液を用い、前記

コーティング条件にしたがって HPMCAS がコーティング用核顆粒に対して 40 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

20

実施例 6

前記実施例 4 と同じコーティング剤分散液を用い、前記コーティング条件にしたがって HPMCAS がコーティング用核顆粒に対して 60 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

実施例7

前記表2中の実施例7～8の处方からなるコーティング剤分散液を用い、前記コーティング条件にしたがってHPMCASが核顆粒に対して40%となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得た。

5 実施例8

上記実施例7と同じコーティング剤分散液を用い、前記コーティング条件にしたがってHPMCASが核顆粒に対して60%となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

実施例9～11

10 コーティング用核顆粒の調製：

下記表4に示す处方にしたがって、実施例3～8と同様にしてコーティング用核顆粒を調製する。

表4

| 原料名 | 実施例9 | 実施例10 | 実施例11 |
|-----------------------------|----------|---------|---------|
| シロスタゾール | 150.0 mg | 150 mg | 150 mg |
| ヒトキシブロピルメチルセルロースアセテートサクシネット | 60.0 mg | 60 mg | 60 mg |
| ヒトキシブロピルメチルセルロース | 15.0 mg | 15 mg | 15 mg |
| カリム硫酸ナトリウム | 12.5 mg | 12.5 mg | 12.5 mg |
| 塩化ナトリウム | 7.5 mg | | 3.0 mg |
| クエン酸ナトリウム | | 7.5 mg | 4.5 mg |
| クエン酸 | 7.5 mg | 7.5 mg | 7.5 mg |
| ポリソルベート80 | 7.5 mg | 7.5 mg | 7.5 mg |
| 合計 | 260.0 mg | 260mg | 260mg |

コーティング顆粒の調製：

15 上記コーティング用核顆粒に前記実施例3～4で用いたと同じコーティング剤分散液を同様に被覆して、下記のように各実施例のコーティング顆粒を調製する。

実施例 9

表 4 の実施例 9 の処方からなる核顆粒について前記実施例 3 ~ 4 と同じコーティング剤分散液を用い、前記と同様のコーティング条件にて H P M C A S が核顆粒に対して 30 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

5

実施例 10

表 4 の実施例 10 の処方からなる核顆粒について前記実施例 3 ~ 4 と同じコーティング剤分散液を用い、前記と同様のコーティング条件にて H P M C A S が核顆粒に対して 30 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

10

表 4 の実施例 11 の処方からなる核顆粒について、前記実施例 3 ~ 4 と同じコーティング剤分散液を用い、前記と同様のコーティング条件にて H P M C A S が核顆粒に対して 30 % となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

15

参考例 3

実施例 9 で得られるコーティング顆粒のシロスタゾール 150 mg 量とシロスタゾール 50 mg を含む速放錠をカプセルに充填して 200 mg の徐放性カプセル剤を得る。

20

実施例 12 および比較例 3

コーティング剤分散液の調製：

下記表 5 に記載の処方にしたがって、実施例 1 または実施例 2 と同様にして、消化管下部溶解性コーティング剤分散液を調整する。

表5

| 原料名 | 実施例12 | 比較例3 |
|------------------------------|----------|----------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット | 200.0 g | 200.0 g |
| クエン酸トリエチル | 80.0 g | 80.0 g |
| タルク | 100.0 g | 100.0 g |
| カルボン酸ナトリウム | 6.0 g | 6.0 g |
| クエン酸 | 6.5 g | — |
| 精製水 | 2607.5 g | 2614.0 g |
| コーティング液合計 | 3000.0 g | 3000.0 g |

実施例12

表4の実施例10の処方からなる核顆粒に上記表5に示す実施例12のコーティング剤分散液を用い、実施例3～8と同様のコーティング条件にてHPMCA Sが核顆粒に対して32.5%となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

比較例3

表4の実施例10の処方からなる核顆粒に上記表5に示す比較例3のコーティング剤分散液を用い、実施例3～8と同様のコーティング条件にてHPMCASが核顆粒に対して32.5%となるまでコーティングを行いコーティング顆粒を得る。

試験1

リン酸二水素ナトリウムとリン酸水素二ナトリウムによりpHを6.5および7.0に調製した1%ポリソルベート80水溶液900mLを溶出試験液とし、シロスタゾールとして15mg量の実施例3～8および比較例1～2で得られるコーティング顆粒を試料として日局パドル法75rpmで溶出試験を行った。5%薬物溶出時間をラグタイムとして検出した。それらの結果を表6に示す。なお、表中にはHPMCASに対する酸(クエン酸)の添加量およびコーティング用核顆粒に対するHPMCASのコーティング量を合わせて示す。

表6

| | HPMCASに対するクエン 酸添加量（重量%） | 核顆粒に対するHPMCAS コーティング量（重量%） | ラグタイム（分） | |
|------|----------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| | | | 溶出液 pH 6.5 | 溶出液 pH 7.0 |
| 比較例1 | 0 | 53 | 45 | 22 |
| 比較例2 | | 75 | 66 | 31 |
| 実施例3 | 1 | 40 | 241 | 50 |
| 実施例4 | | 60 | 450 | 94 |
| 実施例5 | 3 | 40 | 302 | 63 |
| 実施例6 | | 60 | 563 | 113 |
| 実施例7 | 5 | 40 | 350 | 75 |
| 実施例8 | | 60 | 601 | 130 |

上記表6に示すように各実施例ではpH 6.5及び7.0でのラグタイムが著しく延長されており、小腸から大腸に至るpH領域でなお充分な薬物の溶出が認められ、所望の長時間の持続放出効果が推定される。それに対し、酸を配合しない比較例におけるコーティング顆粒では、ラグタイムが劣り、所望の長時間の持続放出効果が得られないと推定される。

また、pH 6.5の溶出液による溶出試験結果を図1に示す。図1に示されるように比較例1～2の製剤では短時間内にほとんどの薬物が溶出されてしまうのに対し、実施例3～8の製剤では数時間のラグタイムの後、速やかに薬物を放出しており、製剤が大腸に到達した後に、充分に薬物を放出することが可能であると言える。

本発明の消化管下部溶解性製剤によれば、pH 7付近で溶解するHPMCASコーティング基剤中に酸を添加することにより皮膜の耐アルカリ性が向上する。この皮膜を施した製剤は、人の小腸域を想定するpH 7.0程度までの耐アルカリ性が向上し、消化管下部の大腸まで到達する。更に大腸に到達した後、皮膜は溶解し薬剤を十分に溶出する。

試験 2

クエン酸緩衝液を添加して pH を 6.5 に調整した 0.3% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 720 mL を溶出試験液とし、シロスタゾールとして 80 mg 量の実施例 12 および比較例 3 で得られるコーティング顆粒を試料として日局パドル法 50 rpm で溶出試験を行なった（パドル法）。さらに、この溶出試験液中にポリアセタールビーズ（直径 5 mm）約 2000 個を投入し、食後投与時の消化管内での機械的攪拌力の増加を推定した溶出試験（ビーズ法）を行った。実施例 12 および比較例 3 のコーティング顆粒の溶出プロファイルを図 2 に示す。また 5% 溶出時間をラグタイムとして表 7 に示す。

10

表 7

| | 試験法 | 5% 溶出時間 |
|--------|------|---------|
| 実施例 12 | パドル法 | 312 分 |
| | ビーズ法 | 185 分 |
| 比較例 3 | パドル法 | 65 分 |
| | ビーズ法 | 50 分 |

表 7 に示すように、本発明の実施例 12 のコーティング顆粒は比較例 3 のコーティング顆粒に比し、ラグタイムは著しく延長されており、また図 2 に示すように、比較例 3 の製剤では短時間にほとんどの薬物が溶出されてしまうのに対し、本発明の実施例 12 の製剤では数時間のラグタイムの後、速やかに薬物を放出しており、製剤が大腸に到達した後に、充分に薬物を放出することが可能であると言える。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、平均粒子径 10 μm 以下の pH 7 付近で溶解する HPMCA S の一定濃度の水分散液に可塑剤、陰イオン界面活性剤、ならびに所定量の酸を配合したコーティング剤分散液を用いることにより、その分散液で被覆したコーティング顆粒等の製剤が経口投与によって小腸で溶解することなく消化管下部の大腸に至り、その後にコーティング皮膜の溶解、それによる薬物の溶出が図られるため、長期持続放出が望まれる薬剤、とくに 1 日 1 回投与で 24 時間充分な血中薬物濃度が保持されるような薬剤についてきわめて有用な製剤が提供される。

15

20

請求の範囲

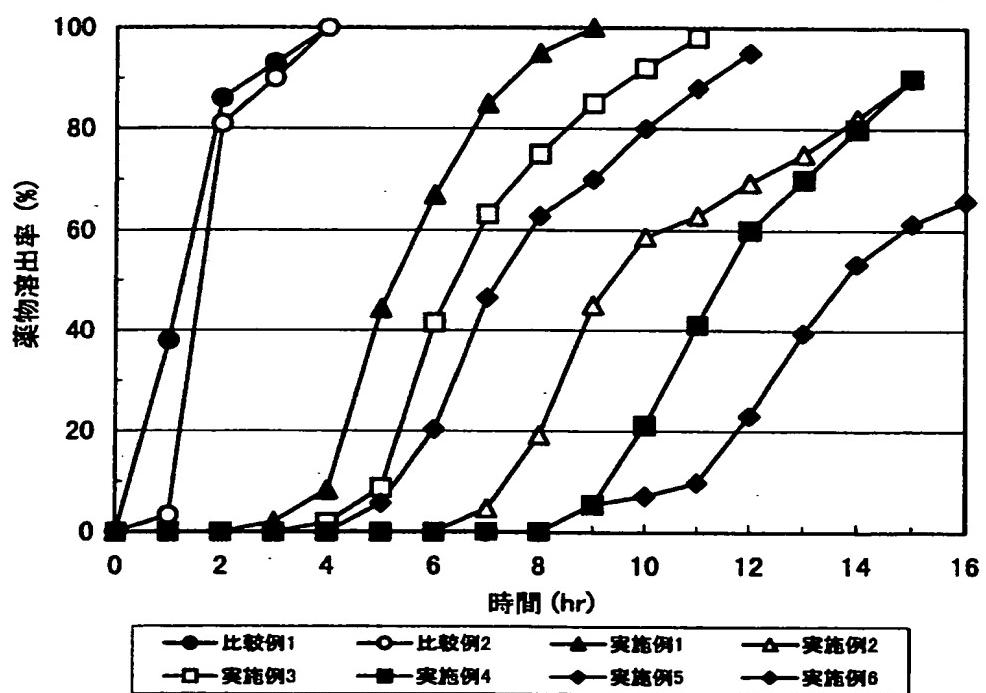
1. pH 7付近で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、酸、可塑剤、および陰イオン界面活性剤を含む消化管下部溶解性コーティング剤分散液において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが10 μm以下の平均粒子径を有し、濃度2～20重量%で水中に分散されており、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート100重量部に対して酸が1～10重量部配合されることを特徴とする消化管下部溶解性コーティング剤分散液。
2. 酸がクエン酸、アスコルビン酸、アジピン酸、エチレンジアミン四酢酸、乳酸、コハク酸、リン酸、高分子酸および酸性イオン交換樹脂からなる群から選択される1種または2種以上である請求項1に記載の消化管下部溶解性コーティング剤分散液。
3. 可塑剤がクエン酸トリエチルおよび/またはトリアセチンであり、陰イオン界面活性剤がアルキル硫酸ナトリウム、脂肪酸ナトリウムおよび脂肪酸カリウムからなる群から選択される1種または2種以上である請求項2に記載の消化管下部溶解性コーティング剤分散液。
4. 酸がクエン酸、アスコルビン酸、アジピン酸、エチレンジアミン四酢酸、乳酸およびコハク酸からなる群から選択される1種または2種以上である請求項3に記載の消化管下部溶解性コーティング剤分散液
5. ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート100重量部に対して酸が2～5重量部配合される請求項3に記載の消化管下部溶解性コーティング剤分散液。
6. ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、クエン酸、クエン酸トリエチル、およびラウリル硫酸ナトリウムを含むことを特徴とする請求項4に記載の消化管下部溶解性コーティング剤分散液。
7. 薬物を含有する核顆粒を、請求項1～6のいずれか1つに記載の消化管下部溶解性コーティング剤分散液を用いて被覆した大腸デリバリーコーティング顆粒。

8. 薬物がシロスタゾールであることを特徴とする請求項 7 に記載の大腸デリバリーコーティング顆粒。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/2

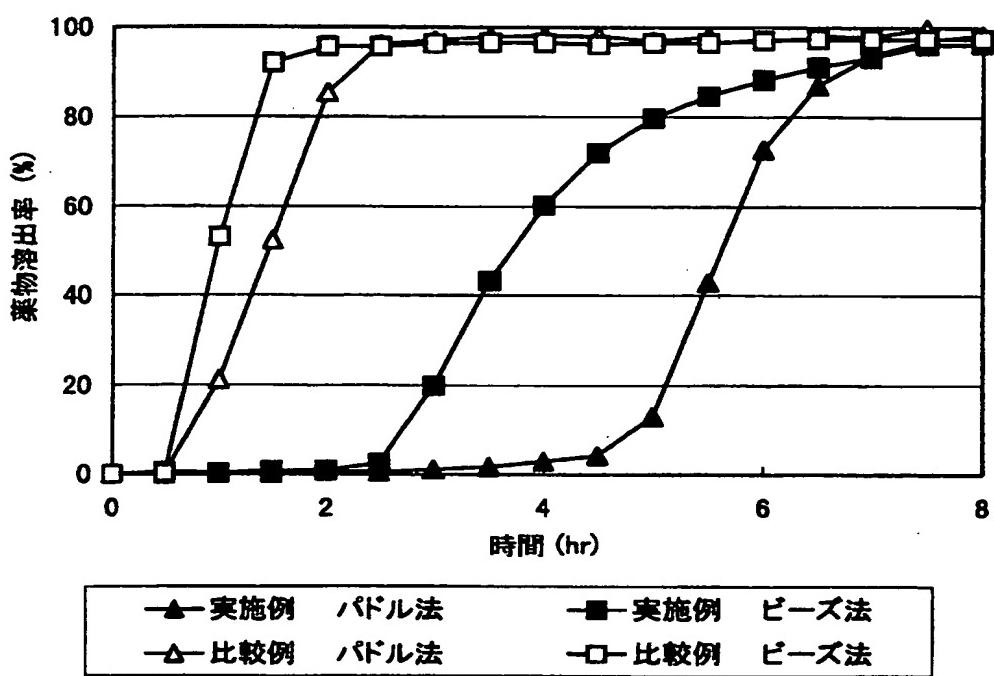
図 1



THIS PAGE BLANK (USPTO).

2/2

図 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)